

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА РАСТВОРЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В СВЕРХКРИТИЧЕСКОМ ДИОКСИДЕ УГЛЕРОДА

Е. Н. Антонов*, А. Г. Дунаев, В. К. Попов

*ФГБУН Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН,
Троицк (Москва), Россия*

*e_n_antonov@mail.ru

Поступила в редакцию 19.08.2015 г.

Исследован процесс растворения ацетилсалициловой кислоты в сверхкритическом диоксиде углерода с использованием метода ИК-Фурье спектроскопии. Измерены временные зависимости интегральных интенсивностей полосы поглощения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в области 1199 см^{-1} для различных величин навесок АСК, помещенных в кювету. Определены мольные доли АСК в насыщенном растворе в СК-СО₂ при температуре 40 °С и давлениях 10,0 и 15,0 МПа, составляющие $(2,10 \pm 0,25) \cdot 10^{-4}$ и $(11,0 \pm 1,5) \cdot 10^{-4}$ соответственно.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сверхкритический диоксид углерода, ИК-Фурье спектроскопия, растворимость.

ВВЕДЕНИЕ

Растворимость веществ в сверхкритическом диоксиде углерода (СК-СО₂) является одним из важнейших параметров, определяющих характер их поведения в различных физико-химических процессах, лежащих в основе разнообразных сверхкритических флюидных (СКФ) технологий, таких как экстракция, импрегнация, микронизация, инкапсуляция и др. Знание величины растворимости фармацевтических субстанций (или активных фармацевтических ингредиентов — АФИ) в СК-СО₂ и ее зависимостей от температуры и давления флюида позволяет находить и эффективно использовать оптимальные условия процессов СКФ микронизации лекарственных препаратов, например, для повышения биодоступности гидрофобных АФИ или их СКФ инкапсуляции в биорезорбируемые полимерные матрицы для формирования лекарственных форм пролонгированного действия [1–3].

В настоящей работе в качестве объекта исследований растворимости АФИ в СК-СО₂ нами была выбрана ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), являющаяся сегодня одним из наиболее широко используемых нестероидных противовоспалительных, жаропонижающих и обезболивающих средств. Несмотря на многочисленные и весьма успешные разработки новых лекарственных препаратов, аспирин по-прежнему остается одним из самых эффективных АФИ для профилактики и лечения ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний различной этиологии [4].

Использование традиционных пероральных форм (таблетки, капсулы) АСК, как правило, требует довольно частого (каждые 4–6 часов) приема его достаточно высоких (от 500 мг и более) доз. В то же время, являясь сильной кислотой,

аспирин может оказывать раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, вызывать ожог слизистой оболочки и кровотечения. СКФ инкапсуляция аспирина в биорезорбируемые полимерные носители и создание на их основе его инъекционных лекарственных форм может позволить, на наш взгляд, снять вышеуказанные проблемы, одновременно обеспечивая пролонгированное действие этого препарата. Естественно, что в этом случае растворимость АСК в сверхкритическом флюиде является одной из определяющих характеристик при выборе метода и конкретных параметров ее СКФ инкапсуляции.

Для исследования растворимости веществ в сверхкритических флюидах сегодня применяются как статические, так и динамические методы, включая широко используемый проточный метод [5], который, как правило, требует использования довольно значительного (несколько граммов и более) количества исследуемого материала. С другой стороны, применение различных спектральных методов (в том числе и активно развиваемых нами в последние годы [6, 7]) позволяет существенно уменьшить это количество всего до нескольких миллиграммов, что представляет особую ценность для изучения растворимости новых и дорогостоящих АФИ.

В настоящей работе с помощью ИК-Фурье спектроскопии проведено исследование процесса растворения ацетилсалициловой кислоты в сверхкритическом диоксиде углерода при температуре 40 °С и давлениях 10,0 и 15,0 МПа в реальном масштабе времени на основе анализа временных зависимостей интегральной интенсивности ее аналитической полосы поглощения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ацетилсалициловая кислота ($\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$) имеет структурную формулу, приведенную на рис. 1. В ближней ИК области спектра АСК присутствуют колебательные полосы нескольких типов. Характерный (полученный нами) спектр ИК поглощения аспирина представлен на рис. 2.

В спектре поглощения аспирина наблюдаются сильные полосы поглощения: в области 1750 см^{-1} , принадлежащая валентному колебанию карбонильной группы с эфирной связью $-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$, и 1199 см^{-1} , принадлежащая колебанию $\text{C}-\text{O}$ эфирной группы [8]. Однако полоса 1748 см^{-1} маскируется другими полосами и находится в области, где лежит полоса поглощения воды. На точность измерения ее интегральной интенсивности могло оказывать влияние изменение влажности воздуха в измерительном боксе. Поэтому в качестве аналитической нами была выбрана полоса в области 1199 см^{-1} .

В качестве исходного соединения использовалась субстанция АСК производства Shandong Xinhua Pharmaceutical Co., LTD (Китай). Диоксид углерода марки «ос.ч.» (Балашихинский кислородный завод, ГОСТ 8050-85, 99,998 %) использовался без дополнительной очистки. Для получения ИК спектров поглощения аспирина в СК- CO_2 использовалась разработанная и изготовленная нами ранее [6, 7] оптическая кювета высокого давления (до 30 МПа) из нержавеющей стали. Окна кюветы были изготовлены из CaF_2 толщиной 10 и диаметром 15 мм. Расстояние между окнами составляло 10 мм. Кювета с термостатом и датчиками давления и температуры помещалась непосредственно в ИК-Фурье спектрометр (Impact 410, Nicolet, США).

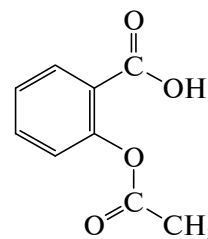


Рис. 1. Структурная формула молекулы аспирина

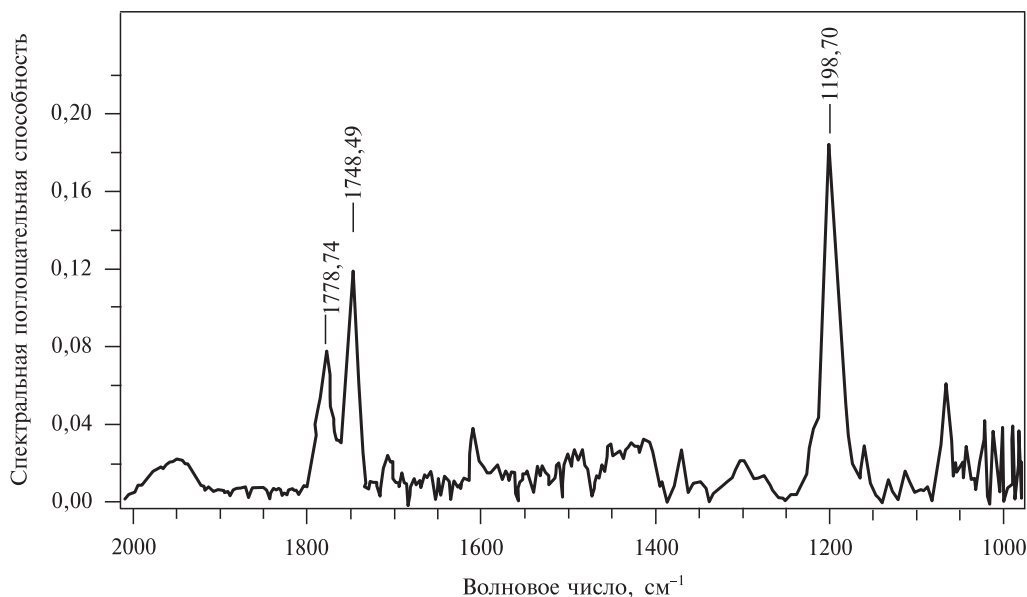


Рис. 2. ИК спектр поглощения аспирина в области 1000—2000 см⁻¹; величина навески 0,8 мг; давление CO₂ 10,0 МПа; температура 40 °С

Перед началом измерений в кювету помещалось определенное (от 0,5 до 16 мг) количество аспирина. Кювета с навеской аспирина нагревалась и термостабилизировалась при температуре 40 °С с тем, чтобы при заполнении ее диоксидом углерода температура системы превышала критическую. Затем кювета продувалась и заполнялась CO₂ до давления 10,0 или 15,0 МПа. Температура системы поддерживалась с точностью 0,1 °С, а давление — 0,01 МПа. После заполнения кюветы СК-CO₂, через различные промежутки времени проводилась регистрация ИК спектров поглощения.

Анализируемый спектральный диапазон составлял 1000—2000 см⁻¹. Накопленные спектра происходило за 64 скана при спектральном разрешении 4 см⁻¹. О протекании процесса растворения судили по изменению во времени интегральной интенсивности поглощения аспирина на выбранной аналитической полосе в области 1199 см⁻¹. Математическая обработка спектров осуществлялась с помощью программы OMNIC (Nicolet, США). В качестве спектров сравнения (базовой линии) использовались спектры кюветы, заполненной СК-CO₂ в отсутствие навески аспирина, в интервале 1139,724—1249,646 см⁻¹. Иными словами, базовая линия выбиралась таким образом, чтобы в отсутствие в кювете растворенного аспирина значение интегральной интенсивности в измеряемом диапазоне волновых чисел было близко к нулю.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Типичная зависимость вида спектров от времени приведена на рис. 3.

На основании измеренных значений интегральных интенсивностей были построены их временные зависимости. Графики полученных зависимостей для давлений CO₂ 10,0 и 15,0 МПа и температуры 40 °С приведены на рис. 4.

На основе полученных данных были определены максимальные (неизменные во времени) значения интегральных интенсивностей для различных исходных

Исследование процесса растворения ацетилсалициловой кислоты в сверхкритическом диоксиде углерода

навесок аспирина. Их достижение означает либо полное растворение навески в СК-СО₂, либо насыщение раствора. Следует отметить, что процесс растворения аспирина происходил очень медленно. При давлении СО₂ 10 МПа выход на неизменные во времени значения интегральных интенсивностей происходил за

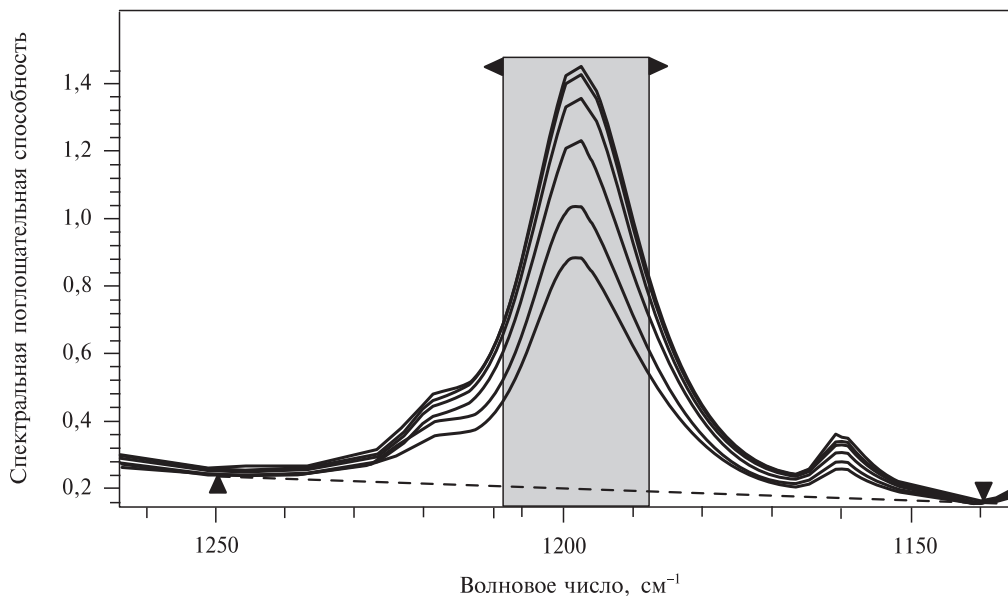


Рис. 3. Изменение вида полосы поглощения аспирина во времени в области 1199 см⁻¹; спектральный интервал измерения 1209,149—1187,935 см⁻¹; время регистрации спектров от момента заполнения кюветы СК-СО₂ (снизу вверх): 10, 20, 60, 120, 210 и 180 мин соответственно; навеска АСК 12 мг; температура 40 °С; давление СО₂ 15,0 МПа

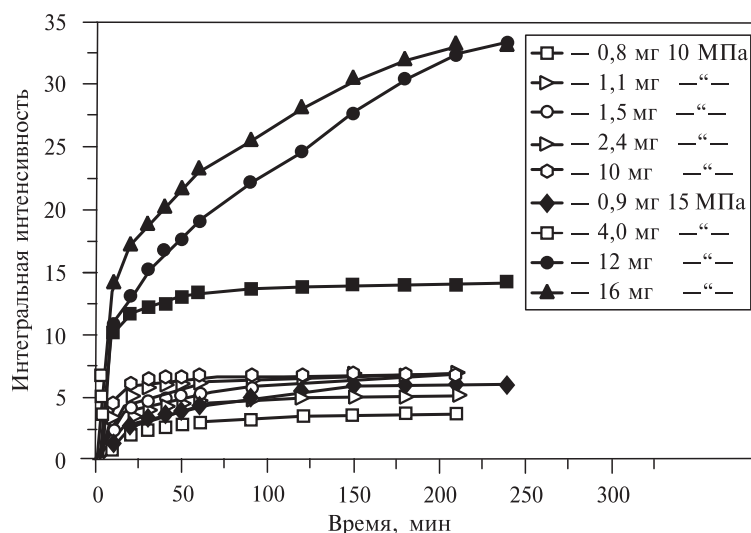


Рис. 4. Временные зависимости интегральных интенсивностей полосы поглощения АСК 1199 см⁻¹, полученные для различных навесок при температуре 40 °С и давлениях СО₂ 10,0 и 15,0 МПа

60—120 мин в зависимости от величины навески. При давлениях CO_2 15 МПа этот процесс длился более 4 ч.

Графики зависимости неизменных во времени значений интегральной интенсивности от величины навески представлены на рис. 5.

Каждый из полученных графиков аппроксимировался двумя прямыми, одна из которых соответствовала увеличению концентрации растворенного вещества с увеличением навески, а вторая соответствовала концентрации насыщения раствора аспирина в сверхкритическом флюиде. В этом случае увеличение величины навески не увеличивало интегральную интенсивность полосы поглощения. Точки пересечения этих прямых, отмеченные на рис. 5 пунктирной линией, определяют величины навески аспирина, при которых достигается концентрация насыщения.

Измеренные таким образом (при температуре 40°C и давлениях CO_2 10,0 и 15,0 МПа) величины навески аспирина K_1 и K_2 составили $1,7 \pm 0,16$ и $11,7 \pm 1,4$ мг соответственно. Объем кюветы с подводными капиллярами, измеренный с помощью дистиллированной воды, составил $3,5 \pm 0,2$ см³. С учетом молекулярных масс аспирина и CO_2 , а также плотностей СК- CO_2 при температуре 40°C и давлениях 10,0 и 15 МПа, рассчитанных на основе уравнения состояния Пенга — Робинсона [9], мольные доли аспирина в его насыщенных растворах в СК- CO_2 составили $(2,1 \pm 0,25) \cdot 10^{-4}$ и $(11,0 \pm 1,5) \cdot 10^{-4}$. Эти значения хорошо согласуются с данными, полученными в работе [10], в которой мольные доли АСК в насыщенных растворах при давлении CO_2 12 МПа и температурах 35 и 45°C составили $8,9 \cdot 10^{-4}$ и $7,2 \cdot 10^{-4}$ соответственно. В [10] измерения проводились в динамическом режиме с постоянным протоком СК- CO_2 . После растворения навески, СК- CO_2 переводился в газовую фазу, и осажденный из СКФ раствора аспирин взвешивался на аналитических весах. Проточный метод измерения растворимости является относительно быстрым, однако он требует большого количества исследуемых материалов. При измерениях могут также иметь место погрешности, вызванные

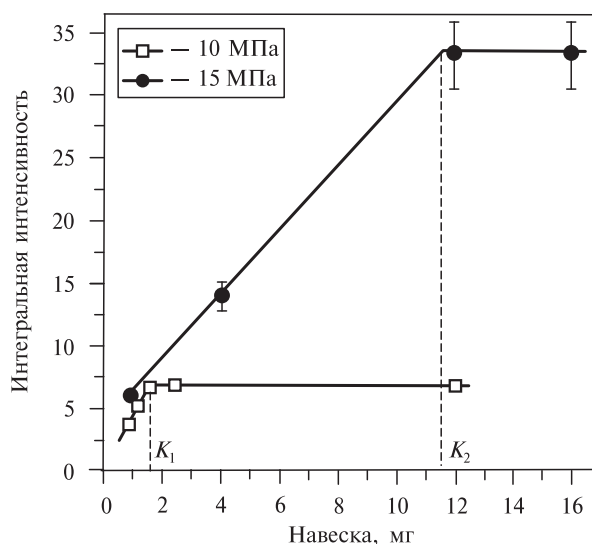


Рис. 5. Зависимость величины интегральной интенсивности полосы поглощения аспирина 1199 см^{-1} в СК- CO_2 от величины навески при давлениях CO_2 10,0 и 15,0 МПа; K_1 и K_2 — величины навесок АСК, при которых ее концентрации достигают насыщения

нестабильностями давления раствора в разных частях системы [11]. Используемый нами для определения растворимости метод ИК-Фурье спектроскопии лишен указанных недостатков. Величины измеряемых навесок АФИ могут быть уменьшены в несколько раз по сравнению с приведенными в настоящей работе путем уменьшения объема измерительной кюветы.

Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 13-02-12215 и № 13-02-01256).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Zordi N., Kikic I., Monaghini M., Solinas D. J. of Supercrit. Fluids. 2012. Vol. 66. P. 16.
2. Huang Z., Guo Y.-H., Miao H., Teng L.-J. Powder Technology. 2014. Vol. 258. P. 66.
3. Ma S.-L., Lu Z.-W., Wu Y.-T., Zhang Z.-B. J. of Supercrit. Fluids. 2010. Vol. 54. P. 129.
4. Semalty A., Semalty M., Singh D., Rawat M.S. IJPSN Int. J. of Pharm. Sci. and Nanotech. 2010. Vol. 3. No. 2. P. 940.
5. Huang Z., Chiew Y.C., Luc W.-D., Kawi S. Fluid Phase Equilibria. 2005. Vol. 237. P. 9.
6. Антонов Е.Н., Бочкова С.А., Попов В.К. СКФ-ТП. 2012. Т. 7. № 3. С. 90.
7. Антонов Е.Н., Попов В.К. СКФ-ТП. 2013. Т. 8. № 3. С. 19.
8. Binev I.G., Stamboliyska B.A., Binev Y.I. J. of Molec. Struct. 1996. Vol. 378. P. 189.
9. Stryjek R., Vera J.H. Can. J. of Chem. Eng. 1986. No. 64. P. 323.
10. Huang Z., Lu W.D., Kawi S., Chiew Y.C. J. Chem. Eng. Data. 2004. Vol. 49. P. 1323.
11. Knox D.E. Pure Appl. Chem. 2005. Vol. 77. P. 513.

STUDY OF ACETYLSALICYLIC ACID SOLUBILITY IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE

E.N. Antonov, A.G. Dunaev, V.K. Popov

Institute of Laser and Information Technologies, Russian Academy of Sciences, Troitsk (Moscow), Russia

Solubility of acetylsalicylic acid (ASA) in supercritical carbon dioxide (SC-CO₂) is studied using FTIR spectroscopy by measuring the integral intensities of the ASA absorption band in the region of 1199 cm⁻¹ as the function of time during the dissolution of varied amounts of ASA placed into the cell. The mole fractions of ASA in its saturated solutions in SC-CO₂ at 40 °C are $(2.1 \pm 0.25) \cdot 10^{-4}$ and $(11.0 \pm 1.5) \cdot 10^{-4}$ at 10.0 and 15.0 MPa, respectively.

Key words: acetylsalicylic acid, supercritical carbon dioxide, FTIR spectroscopy, solubility.
